

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



3

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/40, 31/445, 31/55, 9/08, 47/14, 47/32	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/28894 (43) 国際公開日 1994年12月22日 (22.12.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00863 (22) 国際出願日 1994年5月30日 (30.05.94) (30) 優先権データ 特願平5/137924 1993年6月8日 (08.06.93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4-7 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 加賀山 彰 (KAGAYAMA, Akira) [JP/JP] 〒630-01 奈良県生駒市上町2000-97 Nara, (JP) 谷本幸代 (TANIMOTO, Sachiyo) [JP/JP] 〒571 大阪府門真市栄町7-7 コーポラス都1-206号 Osaka, (JP) 村田三郎 (MURATA, Saburo) [JP/JP] 〒665 兵庫県宝塚市米谷1-16-23-101 Hyogo, (JP) 桑 武久 (HATA, Takehisa) [JP/JP] 〒617 京都府長岡京市河陽ヶ丘2-4-2 Kyoto, (JP) (74) 代理人 弁理士 野河信太郎 (NOGAWA, Shintaro) 〒530 大阪府大阪市北区西天満5-1-3 クォーター・ワンビル Osaka, (JP)	(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : LOTION

(54) 発明の名称 ローション剤

(57) Abstract

A lotion comprising a tricyclic compound represented by 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a dissolution/absorption promoter, a liquid medium, and optionally an emulsifying agent or a mixture thereof with a thickening agent. The lotion is stable and excellent in absorbability, scarcely irritates the skin, and can be sustainedly released. It is useful for treating and preventing inflammatory and proliferative dermatoses and immunologically mediated skin diseases.

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトラオンで代表されるトリシクロ化合物またはその医薬的に受容な塩と、溶解・吸収促進剤と、液状媒体と、任意成分として、乳化剤、もしくは乳化剤および粘稠化剤とからなるローション剤。このローション剤は、安定であり、吸収性に優れ、皮膚に対する刺激がほとんどなく、かつ徐放性を有している。このローション剤は、炎症性及び増殖亢進性皮膚病並びに免疫学的仲介皮膚疾患等の治療及び予防に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダードトバゴ
CI	コートジボワール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロバキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

明 細 書

ローション剤

5 技術分野

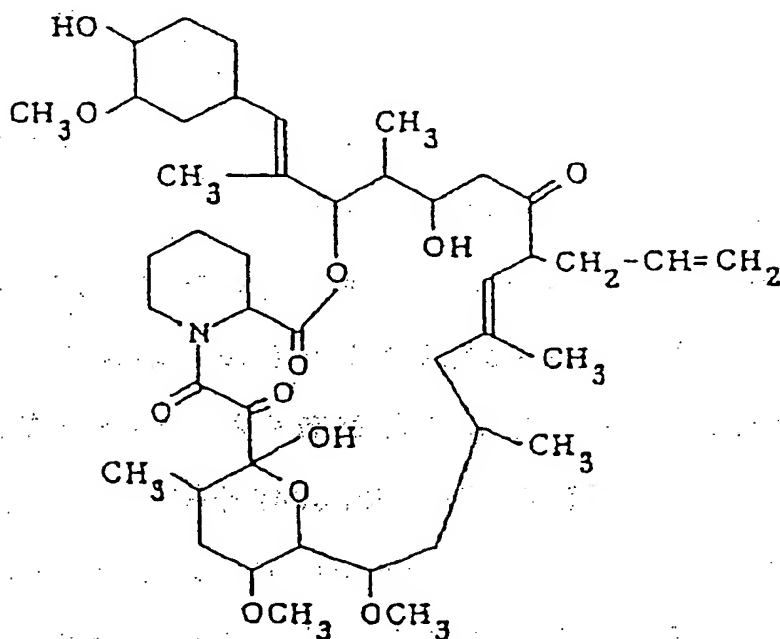
この発明は、一般式（I）で示されるトリシクロ化合物またはその医薬的に受容な塩を含有する、安定であり、優れた吸収性を有し、かつ徐放性を有するローション剤に関する。このローション剤は、炎症性および増殖亢進性皮膚病並びに免疫学的仲介皮膚疾患等の治療および予防に有用である。

背景技術

この発明で使用されるトリシクロ化合物（I）およびその医薬的に受容な塩は、優れた免疫抑制作用および抗菌作用等の薬理作用を有し、臓器あるいは組織の移植に対する拒絶反応、移植片対宿主反応、種々の自己免疫疾患、および感染症等の治療および予防に有用であることが知られている（特開昭61-148181号、ヨーロッパ特許公開第0323042号等）。

とりわけ、FR900506（＝FK506 物質）、FR900520、FR900523およびFR900525と呼称されるトリシクロ化合物（I）に属する化合物は、ストレプトミセス（Streptomyces）属、特にストレプトミセス・ツクバエンス（Streptomyces tsukubaensis）

No. 9993 (寄託機関：日本国茨城県筑波郡谷田部町東1丁目1-3、通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所、寄託日：1984年10月5日、受託番号：微工研条寄第927号) もしくは、
5 クシマエンシス (Streptomyces hygroscopicus subsp. yakushi
maensis) No. 7238 (寄託機関：日本国茨城県筑波郡谷田部町東1丁目1-3、通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所、
寄託日：1985年1月12日、受託番号：微工研条寄第928号) に
より産生される物質であり、特に下記構造式で示されるFK506
10 物質は、代表的な化合物である。



化学名：17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-〔2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニ

ル) - 23, 25 - ジメトキシ - 13, 19, 21, 27 - テトラメチル - 11, 28 - ジオキサー 4 - アザトリシクロ [22, 3, 1, 0^{4,9}] オクタコス - 18 - エン - 2, 3, 10, 16 - テトラオン。

上記FK506 物質は、極めて優れた免疫抑制作用を有し、臓器
5 移植の際の拒絶反応の治療および予防や眼科領域における疫病等の治療および予防にも有用であることが明らかとなっている。

特開平1-157913号公報には、FK506 物質のエタノール溶液が炎症阻害に有効であること、およびFK506 物質をローション、
10 ゲルおよびクリームの形態にすることが開示されている。しかしながら、これらの具体的な製剤例の開示はない。

また、特開平5-17481 号公報には、トリシクロ化合物 (I) またはその医薬的に受容な塩と、これらを少なくとも溶解するのに十分な量の溶解・吸収促進剤、および軟膏基剤を含有する軟膏剤が開示されている。

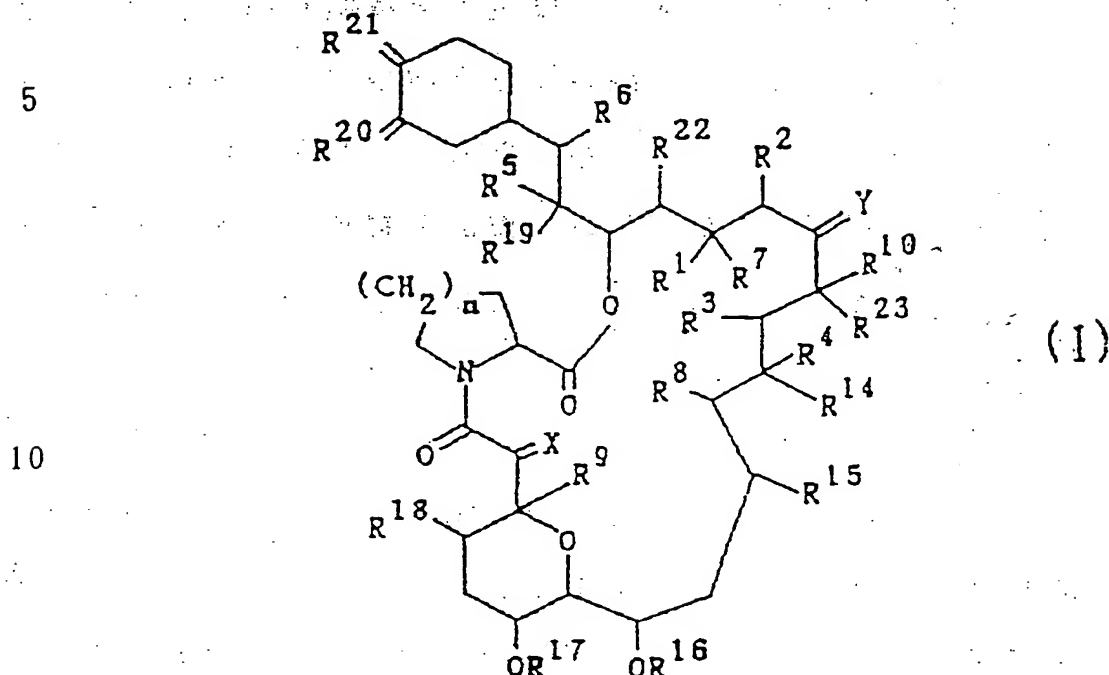
15 従来、皮膚疾患の治療には主に軟膏剤などが使用されてきた。しかしながら、例えば頭皮においてはすり込んだ後に残るものが少い剤形が好ましいなど、適用部位により種々の剤形が望まれている。

20 発明の開示

この発明の発明者らは、FK506 物質を含む一般式 (I) の化合物のローション剤について種々検討を行ったところ、安定性

および皮膚からの吸収性に優れ、かつ徐放性を有する製剤を見出すに到った。

この発明によれば、一般式 (I)



〔式中、 R^1 および R^2 、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 の
15 隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

- a) 2つの隣接する水素原子を表わすか、もしくは
- b) 結合している炭素原子との間でもうひとつの結合を形成してもよく、それに加え、 R^2 はアルキル基であってもよく、 R^7 は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表わすか、または R^1 と共になって
20 オキシ基を表わしていてもよく、 R^8 および R^9 は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を、 R^{10} は水素原子、アルキル基、1

以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキシ基によって置換されたアルキル基を、Xはオキシ基、（水素原子、ヒドロキシ基）、（水素原子、水素原子）、

5 または式 $-CH_2O-$ で表わされる基を、Yはオキシ基、（水素原子、ヒドロキシ基）、（水素原子、水素原子）、または式 $N-NR^{11}R^{12}$ もしくは $N-OR^{13}$ で表わされる基を、 R^{11} および R^{12} は独立して水素原子、アルキル基、アリアル基またはトシル基を、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は独立して水素原子またはアルキル基を、 R^{20} および R^{21} は、独立してオキシ基、または各々独立して（ R^{20a} 、水素原子）および（ R^{21a} 、水素原子）であってもよく、 R^{20a} および R^{21a} は独立してヒドロキシ基、アルキルオキシ基、もしくは、式 $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ で表わされる基、

15 または R^{21a} は保護されたヒドロキシ基を表わし、さらに R^{20a} および R^{21a} は共になってエポキシド環中の酸素原子を表わしていてもよく、nは1、2または3を表わす。

上記の意味に加え、さらにY、 R^{10} および R^{23} はそれらが結合している炭素原子と一緒になって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、1以上のヒドロキシ基

によって置換されたアルキル基、アルキルオキシ基、ベンジル基および式 $-CH_2Se(C_6H_5)$ で表わされる基から選ばれる 1 以上の基によって置換されていてもよい。) で示されるトリシクロ化合物またはその医薬的に受容な塩と、溶解・吸収促進剤と、液状媒体と、任意成分としての乳化剤および／または粘稠化剤とからなるローション剤が提供される。

以下に、この発明の範囲内に包含される種々の用語を説明する。

上記の一般式 (I) の各定義において、詳細は次の通りである。

「低級」とは、特に指示がなければ炭素原子 1 ～ 6 個を有する基を意味するものとする。「アルキル基」の好ましい例としては、直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基が挙げられる。「アルケニル基」の好ましい例としては、1 個の二重結合を含有する直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばビニル、プロペニル（例えばアリル等）、ブテニル、メチルプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル等の低級アルケニル基が挙げられる。「アリール基」の好ましい例としては、例えばフェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、ナフチル等が挙げられる。

- 「保護されたヒドロキシ基」における好適な保護基としては、例えばメチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、ヘキシルチオメチル等の低級アルキルチオメチル基のような 1 - (低級アルキルチオ) (低級) アルキル基、さらに好ましいものとして $C_1 \sim C_4$ アルキルチオメチル基、最も好ましいものとしてメチルチオメチル基；例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、第三級ブチル-ジメチルシリル、トリ第三級ブチルシリル等のトリ (低
- 5 級) アルキルシリル、例えばメチル-ジフェニルシリル、エチル-ジフェニルシリル、プロピル-ジフェニルシリル、第三級ブチル-ジフェニルシリル等の低級アルキル-ジアリールシリル等のようなトリ置換シリル基、さらに好ましいものとしてトリ ($C_1 \sim C_4$) アルキルシリル基および $C_1 \sim C_4$ アルキル
- 10 ジフェニルシリル基、最も好ましいものとして第三級ブチル-ジメチルシリル基および第三級ブチル-ジフェニルシリル基；カルボン酸、スルホン酸およびカルバミン酸から誘導される脂肪族アシル基、芳香族アシル基および芳香族基で置換された脂肪族アシル基のようなアシル基；等が挙げられる。
- 15 脂肪族アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、カルボキシアセチル、カルボキシ

プロピオニル、カルボキシブチリル、カルボキシヘキサノイル等の、カルボキシのような適当な置換基を1個以上有していてもよい低級アルカノイル基、例えばシクロプロピルオキシアセチル、シクロブチルオキシプロピオニル、シクロヘブチルオキシブチリル、メンチルオキシアセチル、メンチルオキシプロピオニル、メンチルオキシブチリル、メンチルオキシペンタノイル、メンチルオキシヘキサノイル等の、低級アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいシクロ（低級）アルコキシ（低級）アルカノイル基、カンファースルホニル基、例えばカルボキシメチルカルバモイル、カルボキシエチルカルバモイル、カルボキシプロピルカルバモイル、カルボキシブチルカルバモイル、カルボキシペンチルカルバモイル、カルボキシヘキシルカルバモイル等のカルボキシ（低級）アルキルカルバモイル基、または例えばトリメチルシリルメトキシカルボニルエチルカルバモイル、トリメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリエチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、第三級ブチルジメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリメチルシリルプロポキシカルボニルブチルカルバモイル基等のトリ（低級）アルキルシリル（低級）アルコキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基等のようなカルボキシもしくは保護されたカルボキシのような適当な置換基を1個以上有する低級アルキルカルバモイ

ル基等が挙げられる。

芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ニトロナフトイル等の、ニトロのような適当な置換基を
5 1個以上有していてもよいアロイル基、例えばベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、キシレンスルホニル、ナフタレンスルホニル、フルオロベンゼンスルホニル、クロロベンゼンスルホニル、ブromoベンゼンスルホニル、ヨードベンゼンスルホニル等の、ハロゲンのような適当な置換基を1個以上有して
10 いてもよいアレーンスルホニル基等が挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチル、2-エチル-2-トリフルオロメチル-2-フェニルアセチル、
15 2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ-2-フェニルアセチル等の、低級アルコキシおよびトリハロ（低級）アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアル（低級）アルカノイル基等が挙げられる。

上記アシル基中、さらに好ましいアシル基としては、カルボ
20 キシを有していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルカノイル基、シクロアルキル部分に $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを2個有するシクロ $(C_5 \sim C_6)$ アルキルオキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルカノイル基、カ

ンファースルホニル基、カルボキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル基、トリ ($C_1 \sim C_4$) アルキルシリル ($C_1 \sim C_4$) アルコキシカルボニル ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル基、ニトロ基を1個または2個有していてもよいベンゾイル
5 基、ハロゲンを含むベンゼンスルホニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシとトリハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキルを有するフェニル ($C_1 \sim C_4$) アルカノイル基が挙げられ、それらのうち、最も好ましいものとしては、アセチル、カルボキシプロピオニル、メンチルオキシアセチル、カンファースルホニル、ベンゾイル、
10 ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ヨードベンゼンスルホニルおよび2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチルが挙げられる。

「5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基」の好ましい例としては、
15 ピロリル基、テトラヒドロフリル基等が挙げられる。

トリシクロ化合物 (I) の医薬的に受容な塩としては、無毒かつ医薬として許容される慣用の塩であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例え
20 ばトリエチルアミン塩、N-ベンジル-N-メチルアミン塩等のアミン塩のような無機または有機塩基との塩が挙げられる。

トリシクロ化合物 (I) において、コンホマーあるいは不

斉炭素原子および二重結合に起因する光学異性体および幾何異性体のような1対以上の立体異性体が存在することがあり、そのようなコンホーマーあるいは異性体もこの発明の範囲に含まれる。

- 5 トリシクロ化合物 (I) に属する最も好ましい化合物としては、FK506 物質が挙げられる。他の好ましい化合物としては、次のものが挙げられる。1,14-ジヒドロキシ-12-〔2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル〕-23,25-ジメトキシ-13,19,17,21,27-ペンタメチル
- 10 -11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ〔22,3,1,0^{4,9}〕オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトラオン、12-〔2-(4-アセトキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル〕-17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ〔22,3,1,0^{4,9}〕オクタコス-
- 15 -18-エン-2,3,10,16-テトラオン、17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-12-〔2-〔4-(3,5-ジニトロベンゾイルオキシ)-3-メトキシシクロヘキシル〕-1-メチルビニル〕-11,28-
- 20 ジオキサ-4-アザトリシクロ〔22,3,1,0^{4,9}〕オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトラオン、17-アリル-12-〔2-〔4-〔(-)-2-トリフルオロメチル-2-メトキ

シー 2 - フェニルアセトキシ) - 3 - メトキシシクロヘキシ
 ル) - 1 - メチルビニル) - 1, 14 - ジヒドロキシ - 23, 25 - ジ
 メトキシ - 13, 19, 21, 27 - テトラメチル - 11, 28 - ジオキサ -
 4 - アザトリシクロ (22, 3, 1, 0^{4, 9}) オクタコス - 18 -
 5 エン - 2, 3, 10, 16 - テトラオン、17 - エチル - 1, 14 - ジヒドロ
 キシ - 12 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシシクロヘキ
 シル) - 1 - メチルビニル) - 23, 25 - ジメトキシ - 13, 19, 21,
 27 - テトラメチル - 11, 28 - ジオキサ - 4 - アザトリシクロ
 (22, 3, 1, 0^{4, 9}) オクタコス - 18 - エン - 2, 3, 10, 16 -
 10 テトラオン、および 17 - エチル - 1, 14, 20 - トリヒドロキシ -
 12 - (2 - (3, 4 - ジヒドロキシシクロヘキシル) - 1 - メチ
 ルビニル) - 23, 25 - ジメトキシ - 13, 19, 21, 27 - テトラメチ
 ル - 11, 28 - ジオキサ - 4 - アザトリシクロ (22, 3, 1, 0^{4, 9})
 オクタコス - 18 - エン - 2, 3, 10, 16 - テトラオン。

15 リシクロ化合物 (I) またはその医薬的に受容な塩は、ロー
 ション剤中 0.01 ~ 10% (w/w)、好ましくは 0.01 ~ 5% (w
 /w) になるように用いられる。

この発明に使用したローション剤とは、有効成分〔トリシク
 ロ化合物 (I) またはその医薬的に受容な塩〕が液状媒体に溶
 20 解または微細均等に分散した製剤で、外用されるものを意味す
 る。

この発明において用いられる液状媒体とは、水、低級アル

コール、グリコール類、グリセリン、またはこれらの混合物等を意味する。これらのなかで、水または低級アルコール、あるいはこれらの混合物が好ましい。ここで、低級アルコールとしては、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩を
5 分解することなく、かつ皮膚に刺激を与えることのない全ての低級アルコールを使用することができ、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等が挙げられ、エタノールが好ましい。また、グリコール類としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、またはこれ
10 らのモノ低級エーテル類等が挙げられる。また、液状媒体は、1種もしくは2種以上の混合物で使用してもよい。液状媒体の使用量としては、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩の1重量部当たり5重量部～10000重量部が適切である。

15 この発明において用いられる溶解・吸収促進剤は、好ましくはトリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩を少なくとも0.01%（w/w）以上の濃度に溶解しうるもので、かつローション剤として製剤化された際にトリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩の皮膚からの吸収を促進しうるも
20 のを意味する。換言すれば、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩に溶解能および吸収能を付与しうるものである。なお、この発明においては、溶解能または吸収能の一方

のみを有するものも、溶解・吸収促進剤の範囲に包含される。

上記の2つの要件を満たす剤を種々検討した結果、溶解・吸収促進剤としては、例えばアルカン2酸ジアルキルエステル類のようなアルカン2酸エステル類（ジメチルアジペート、ジエチルアジペート、ジイソプロピルアジペート、ジエチルピメレート、ジエチルセバケート、ジプロピルセバケート等）及び高級アルカン酸アルキルエステル類（イソプロピルミリステート、エチルミリステート等）等が挙げられる。これらの中で、ジイソプロピルアジペート、ジエチルセバケートおよびイソプロピルミリステートが好ましい。

この発明において用いられる溶解・吸収促進剤の使用量は、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩の1重量部当たり5重量部～5000重量部が適切であり、10重量部～1000重量部が好ましい。また、溶解・吸収促進剤のローション剤中の含有量としては、1～30%（w/w）が望ましい。この発明においては、溶解・吸収促進剤は1種もしくは2種以上の混合物で使用してもよい。

この発明において用いられる乳化剤としては、一般的に不溶性医薬品を水性の液中に微細均等に分散させるために用いられ、かつ人体に無害である乳化剤を使用することができ、医薬的に受容な天然乳化剤や合成乳化剤を使用するのが好ましい。

天然乳化剤としては、動物または植物を起源とする種々の乳

化剤を使用することができ、例えば卵黄レシチン、大豆レシチン、またはこれらの水添物、フォスファチジルコリン、フォスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。また、合成乳化剤としては、カチオン性、
5 アニオン性、ノニオン性等の界面活性剤を使用することができ、ノニオン性の界面活性剤が好ましい。それらのうち代表的なものを例示すると、長期保存性の観点からヒマシ油系の界面活性剤、特にHCO(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油)系が好ましく、
最も好ましいものとしてHCO-60、HCO-50、HCO-40等が挙げられ
10 る。上記以外には、ポリソルベート80等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル誘導体、グリセリンモノカプリレート等のグリセリン脂肪酸エステル誘導体、ポリオキシエチレン40モノステアレート等のポリエチレン脂肪酸エステル誘導体、
中鎖脂肪酸モノ(またはジ)グリセリド類〔例えばカプリル酸
15 ジグリセリド、カプリル酸モノグリセリド、カプロン酸ジグリセリド等の炭素数6~12の脂肪酸モノ(またはジ)グリセリド類〕、ポリオキシエチル化オレイン酸グリセリド等のポリオキシエチル化グリセリド等が使用できる。

また、上記乳化剤は第1次乳化剤として用いられるものであり、必要に応じて補助乳化剤を用いることもこの発明の範囲に
20 包含される。補助乳化剤としては、一般的に補助乳化剤として用いられ、かつ人体に無害であるものを使用することができ、

例えば、代表的なものとしてコレステロール、カンテン、水酸化マグネシウム、メチルセルロース、ペクチン等が挙げられる。これらの第1次乳化剤及び補助乳化剤は、それぞれ1種もしくは2種以上の混合物で使用してもよい。

- 5 この発明のローション剤中における乳化剤の添加量は、使用する量の溶解・吸収促進剤を乳化しうる量であればよいが、より詳細には、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩の1重量部当たり0.1重量部～10重量部が適切であり、0.5重量部～5重量部が好ましい。

- 10 この発明のローション剤には、粘稠化剤を含有させて粘度が上昇したものも包含される。この発明において用いられる粘稠化剤としては、一般的に液体に粘性を付与するために当該分野で使用され、かつ人体に無害であるものを使用することができ、例えばカルボキシポリメチレンが挙げられる。

- 15 この発明において、粘稠化剤は、粘性の高いローション剤が望まれる場合に使用される。この発明のローション剤中における粘稠化剤の含有量は、使用するローション剤の所望の粘性に応じて適宜選択されるが、0.01～5%（w/w）が適切である。

- 20 この発明において、液状媒体として特に水、低級アルコール、または水と低級アルコールの混合物を使用する場合、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩の皮膚側への吸収性が特に向上する。

この発明において、好ましいローション剤は、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩、溶解・吸収促進剤および液状媒体からなる。このなかで特に好ましいローション剤は、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩、溶解・吸収促進剤および低級アルコールからなる。また、そのなかでも特に好ましいローション剤は、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩、溶解・吸収促進剤としてイソプロピルミリステートまたはジエチルセバケート、および低級アルコールとしてエタノールからなる。

10 他の好ましいローション剤は、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩、溶解・吸収促進剤、液状媒体および乳化剤からなる。そのなかで特に好ましいローション剤は、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩、溶解・吸収促進剤としてイソプロピルミリステートまたはジエチルセバ
15 ケート、液状媒体として水、低級アルコール、水と低級アルコールの混合液（特に水とエタノールの混合液）または水と低級アルコールとグリセリンの混合液（特に水とエタノールとグリセリンの混合液）、および乳化剤としてHCO-60、HCO-50またはHCO-40（特にHCO-60）からなる。

20 更に他の好ましいローション剤は、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩、溶解・吸収促進剤、液状媒体、乳化剤および粘稠化剤からなる。そのなかで特に好ましいロー

ション剤は、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩、溶解・吸収促進剤としてイソプロピルミリスデートまたはジエチルセバケート、液状媒体として水と低級アルコールの混合液（特に水とエタノールの混合液）、乳化剤としてHCO-60
5、HCO-50またはHCO-40（特にHCO-60）、および粘稠化剤としてカルボキシポリメチレンからなる。

この発明のローション剤は、液状媒体として水性媒体（特に水）を使用する場合、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩および溶解・吸収促進剤等を他の液状媒体（低級
10 アルコール、グリセリンまたはグルコール類等）中で製剤化し、用時水性媒体（特に水）と混合するのが好ましい。この場合、乳化剤または粘稠化剤は、使用する乳化剤または粘稠化剤が溶解するいずれかの液状媒体にあらかじめ溶解しておく。また、液状媒体として水性媒体（特に水）を使用しない場合には、
15 液製剤として保存することができる。

この発明のローション剤は、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩を水溶液中で安定にしうる安定剤が含まれていてもよい。このような安定剤を用いる場合には、トリシクロ化合物（I）またはその医薬的に受容な塩および溶解・吸
20 収促進剤等を、水性媒体（特に水）と用時振とう混和して用いる必要はなく、1液製剤として保存することができる。

また、この発明のローション剤は、更に必要に応じ、香料、

着色料、防腐剤、高級アルケン酸（例えばオレイン酸等）のよ
うな吸収促進剤等、ローション剤に使用しうる他の添加物や、
他の皮膚疾患に有効な薬剤が含まれていてもよい。

この発明のローション剤は、皮膚の患部に 1 日 1 ～ 4 回塗布
5 して使用することができる。

また、この発明のローション剤は、低粘性の場合噴射式の容
器に入れ、皮膚の患部に直接噴射させて適用することができる。

なお、この発明のローション剤は、トリシクロ化合物（I）
またはその医薬的に受容な塩の代わりに次の特許出願：ヨー

- 10 ロッパ特許出願 A-353678 号、特願平 2-74330 号、PCT/GB90/012
62 号、ヨーロッパ特許出願 A-413532 号、PCT/JP91/00314 号、イ
ギリス特許出願 9012963.6 号、同 9014136.7 号、同 9014681.2
号、同 9014880.0 号、同 9014881.8 号、同 9015098.8 号、同 90
16115.9 号、同 9016693.5 号、ヨーロッパ特許出願 A-323865 号
15 号、同 A-349061 号、同 A-358508 号、同 A-364031 号、同 A-364032
号、同 A-378317 号、同 A-378320 号、同 A-378321 号、同 A-388153
号、同 A-396399 号、同 A-396400 号、同 A-399579 号、同 A-403242
号、同 A-428365 号、同 A-356399 号、イギリス特許 2225576 号、
ヨーロッパ特許出願 A-402931 号、同 A-427680 号、同 A-445975 号、
20 同 A-455427 号、同 A-463690 号、同 A-464895 号、同 A-466365 号、
同 A-478235 号、同 A-480623 号、同 A-509753 号、同 A-515071 号、
同 A-520554 号、同 A-526934 号、同 A-530888 号、同 A-532089 号、

同A-532088号、W092/06992号、同92/20688号、同93/04679号、
同93/05059号、同93/04680号、米国特許5149701号、ドイツ特
許出願A-4021404号、同A-4028664号、同A-4028665号、同A-
4028666号、同A-4028667号、同A-4028675号、同A-4028676
5 号、同A-4028677号、同A-4028678号および同A-4039587号に
記載の化合物、又はサイクロスポリンAのようなサイクロスポ
リン類や、ラパマイシンのようなラパマイシン類を用いて得る
こともできる。

この発明を以下の実施例によって説明する。しかしながら、
10 この発明はこれらに限定されない。

実施例 1

トリシクロ化合物 (I) としてFK506 物質、溶解・吸収促進
剤としてIPM-100(日光ケミカル社製の純度99.5%のイソプロピ
ルミリスレート) および液状媒体としてエタノールを使用した。
15 100mg のFK506 物質に、1 ml のIPM-100 及び4 ml のエタノー
ルを室温下で添加して溶解させることにより、2%FK506 物質
含有ローション剤を調製した。

実施例 2

溶解・吸収促進剤として、IPM-100 の代わりにジイソプロピ
20 ルアジペートを使用し、実施例 1 と同様の方法によって、2%
FK506 物質含有ローション剤を調製した。

実施例 3

溶解・吸収促進剤として、IPM-100 の代わりにジエチルセバケートを使用し、実施例 1 と同様の方法によって、2 % FK506 物質含有ローション剤を調製した。

実施例 4

- 5 トリシクロ化合物 (I) として FK506 物質、溶解・吸収促進剤としてジエチルセバケート、液状媒体として水とエタノールの混合液、乳化剤として HCO-60、粘稠化剤としてカーボポール (カルボキシポリメチレン) を使用し、以下の方法によって 0.5 % FK506 物質含有ローション剤を調製した。
- 10 まず、0.5 ml の FK506 物質 10 % エタノール溶液と 0.05 g の HCO-60 を室温下で攪拌混合し、その後ジエチルセバケートを加えて全量を 2.5 g に調製した〔この溶液を (A) 液とする〕。次に、0.5 g の 2 % カーボポール水に精製水を加えて全量を 7.5 g に調製した〔この溶液を (B) 液とする〕。A 液と B 液を混
- 15 合することにより、0.5 % FK506 物質含有ローション剤を調製した。

実施例 5

- 溶解・吸収促進剤として、ジエチルセバケートの代わりにイソプロピルミリステートを使用して、実施例 4 と同様の方法に
- 20 よって、0.5 % FK506 物質含有ローション剤を調製した。

実施例 6

溶解・吸収促進剤として、ジエチルセバケートの代わりにジ

イソプロピルアジペートを使用して、実施例 4 と同様の方法によって、0.5 %FK506 物質含有ローション剤を調製した。

実施例 7

トリシクロ化合物 (I) の代わりにサイクロスポリン A を用い、実施例 1 ～ 6 と同様にして、サイクロスポリン A 含有の各ローション剤を調製した。

実施例 8

トリシクロ化合物 (I) の代わりにラパマイシンを用い、実施例 1 ～ 6 と同様にして、ラパマイシン含有の各ローション剤を調製した。

次に、この発明のローション剤の経皮吸収試験について述べる。

試験 1 (in vivo 皮膚吸収試験)

実施例で調製したローション剤を用いて、in vivo 皮膚吸収試験を行った。コントロール (対照) としてエタノール溶液を用いた。

試験動物として、各ローション剤につき 5 匹の雄の 7 週令の SD 系ラットを用い、投与 24 時間前に除毛を行った。まず、固定台に腹部を上にして固定し、バリカン (スピーディック製、20 mm) で毛刈りを行い、除毛クリーム (東京田辺製薬製、エバクリーム) を毛が隠れるくらいの厚さ、1 ～ 3 mm 程度に塗布した。この時、できるだけ毛の根もとまで密着させるように塗布した。

塗布後、15分～20分間放置した。放置後、精製水で濡らした脱脂綿で塗布面を湿らせ、ぬるま湯でそっと洗い流した。その後、きれいな脱脂綿等でラットの水を拭き取り、固定台からラットをはずして、翌日まで自由放置した。

- 5 除毛24時間後、除毛したラットを固定台に固定し、 $2.5\text{ cm} \times 4\text{ cm}$ (10 cm^2)の枠をラットの腹部に印付けした。この時、傷のある部分は外すようにして印付けし、傷のひどいラットは使用しなかった。

その後、印付けした枠内に、実施例で調製したローション剤
10 の $25\sim 100\text{ }\mu\text{l}$ を、エッペンドルフピペットで均一に塗布した。

投与前に、エーテル麻酔下でラットの大腿動脈にカニュレーションを施し、投与後1、3、5、8および24時間後に、各々 0.25 ml の血液を採取した。

上記のように採取した血液を、酵素としてペルオキシダーゼ
15 を使用する酵素免疫測定法（例えば、特開平1-92659号公報に記載の方法）に付すことによってFK506物質の全血中濃度を測定した。

各ローション剤の経皮吸収パラメーターを求め、結果を表1
に示す。表1中、 C_{max} は最高血中濃度、 T_{max} は塗布後最高
20 血中濃度に達するまでの時間、 AUC_{0-24} は塗布後0～24時間の血中濃度時間曲線下面積である。

表 1

経皮吸収パラメータ (0.5mg/25 μ l/10cm²/body, n=5, 平均 \pm S.E.)

	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng \cdot hr/ml)
エタノールのみ (対 照)	n. d.	—	—
実施例 1	18.932 \pm 0.972	17.6 \pm 3.9	312.433 \pm 19.676
実施例 3	6.786 \pm 0.865	8.0 \pm 0.0	114.167 \pm 14.731
実施例 5	28.974 \pm 3.831	24.0 \pm 0.0	413.313 \pm 59.002

表 1 から、この発明のローション剤は吸収性に優れ、かつ徐放性を有していることが明らかである。

- 10 この発明のローション剤は、安定であり、吸収性に優れ、かつ徐放性を示す。また、この発明のローション剤は、皮膚に対する刺激がほとんどない。

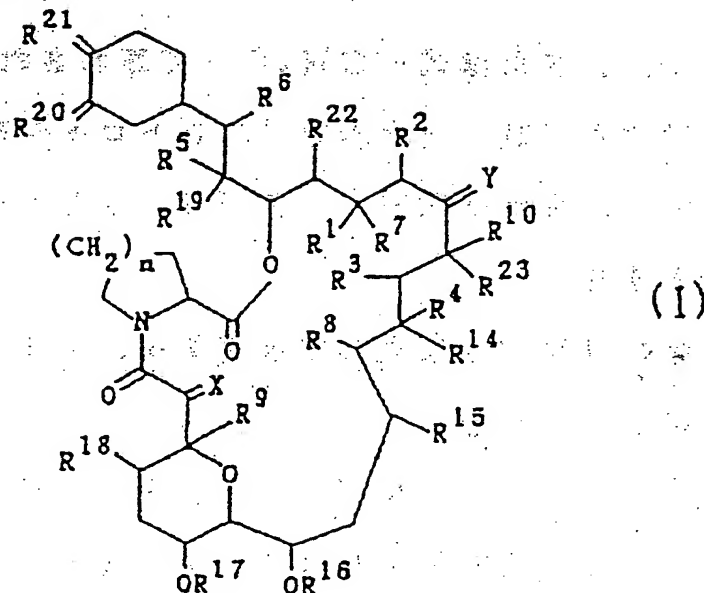
- この発明のローション剤は、トリシクロ化合物 (I) の薬理作用から、炎症性および増殖亢進性皮膚病並びに免疫学的仲介皮膚疾患〔例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎および湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮性水疱症、ジンマ疹、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、円形脱毛症等；男性型脱毛症または老人性脱毛症；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、
- 15 光アレルギー性過敏症、皮膚T細胞リンパ腫、さ瘡（アクネ）、
- 20 その他各種の自己免疫疾患（慢性関節リウマチ、強皮症等）等の治療および／または予防に有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)

5

10



〔式中、 R^1 および R^2 、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

a) 2つの隣接する水素原子を表わすか、もしくは

b) 結合している炭素原子との間でもうひとつの結合を形成してもよく、

それに加え、 R^2 はアルキル基であってもよく、 R^7 は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表わすか、または R^1 と共になってオキシ基を表わしていてもよく、 R^8 および R^9 は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を、 R^{10} は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオ

キシ基によって置換されたアルキル基を、

Xはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式 $-\text{CH}_2\text{O}-$ で表わされる基を、

Yはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式 $\text{N}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ もしくは $\text{N}-\text{OR}^{13}$ で表わされる基を、

R^{11} および R^{12} は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシル基を、

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} および R^{23} は独立して水素原子またはアルキル基を、

R^{20} および R^{21} は、独立してオキシ基、または各々独立して(R^{20}a 、水素原子)および(R^{21}a 、水素原子)であってもよく、 R^{20}a および R^{21}a は、独立してヒドロキシ基、アルキルオキシ基、もしくは式 $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ で表わされる基、または R^{21}a は保護されたヒドロキシ基を表わし、さらに R^{20}a および R^{21}a は共になってエポキシド環中の酸素原子を表わしていてもよく、

nは1、2または3を表わす。

上記の意味に加え、さらにY、 R^{19} および R^{23} はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、その複

素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、1以上のヒドロキシ基
 によって置換されたアルキル基、アルキルオキシ基、ベンジル
 基および式 $-CH_2Se(C_6H_5)$ で表わされる基から選ば
 れる1以上の基によって置換されていてもよい。)で示される
 5 トリシクロ化合物またはその医薬的に受容な塩と、溶解・吸収
 促進剤と、液状媒体と、任意成分としての乳化剤および/または
 粘稠化剤とからなるローション剤。

2. トリシクロ化合物(I)またはその医薬的に受容な塩の含
 有量が、ローション剤中0.01~10% (w/w)である請求項1
 10 記載のローション剤。

3. トリシクロ化合物(I)が、 R^3 および R^4 、 R^5 および
 R^6 の隣接するそれぞれの対が、それらが結合する炭酸原子と
 の間に形成されたもう一つの結合を形成してもよく、

R^8 と R^{23} は独立して水素原子、

15 R^9 はヒドロキシ基、

R^{10} はメチル、エチル、プロピル又はアリル基、

Xは(水素原子と水素原子)、またはオキシ基、

Yはオキシ基、

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} および R^{22} はそれぞれ

20 メチル基、

R^{20} と R^{21} は独立して (R^{20a} , 水素原子) または (R^{21a} ,
 水素原子) (但し R^{20a} と R^{21a} はそれぞれヒドロキシ基また

はアルコキシ基、または R^{21a} は保護されたヒドロキシ基)、

n は1または2である化合物である請求項1または2記載のローション剤。

4. トリシクロ化合物(I)が、 R^7 が水素原子、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基、 X がオキソ基、 R^{20a} がメトキシ基、 R^{21a} がヒドロキシ基又は保護されたヒドロキシ基である請求項1～3のいずれか1つに記載のローション剤。

5. トリシクロ化合物(I)が、17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ〔22,3,1,0^{4,9}〕オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトラオンまたは17-エチル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ〔22,3,1,0^{4,9}〕オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトラオンである請求項1～4のいずれか1つに記載のローション剤。

6. 溶解・吸収促進剤が、アルカン2酸エステル類または高級アルカン酸アルキルエステル類である請求項1～5のいずれか1つに記載のローション剤。

7. 溶解・吸収促進剤が、イソプロピルミリステートもしくは

ジエチルセバケートである請求項 6 記載のローション剤。

8. 溶解・吸収促進剤の含有量が、ローション剤中 1～30% (w/w) である請求項 1～7 のいずれか 1 つに記載のローション剤。

9. 液状媒体が、水、低級アルコール、グリセリン、グリコール類、またはこれらの混合物である請求項 1～8 のいずれか 1 つに記載のローション剤。

10. 液状媒体が低級アルコールである請求項 9 記載のローション剤。

11. 低級アルコールがエタノールである請求項 10 記載のローション剤。

12. 液状媒体がエタノールと水との混合物である請求項 9 記載のローション剤。

13. 乳化剤が、卵黄レシチン、大豆レシチン、またはこれらの水添物、フォスファチジルコリン、フォスファチジルセリン、

15 スフィンゴミエリン、アラビアゴムもしくはゼラチンのような天然乳化剤、またはカチオン性、アニオン性もしくはノニオン性の界面活性剤のような合成乳化剤である請求項 1～12 のいずれか 1 つに記載のローション剤。

14. 乳化剤が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系の界面活性剤である請求項 13 記載のローション剤。

15. 粘稠化剤がカルボキシポリメチレンである請求項 1～14 のいずれか 1 つに記載のローション剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00863

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K31/40, 31/445, 31/55, 9/08, 47/14, 47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ A61K31/40, 31/445, 31/55, 9/08, 47/14, 47/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 61-148181 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), July 5, 1986 (05. 07. 86), Claim & EP, A, 184162 & US, A, 4929611 & US, A, 4956352	1-15
Y	JP, A, 1-157913 (Sand AG.), June 21, 1989 (21. 06. 89), Claim & EP, A, 315973 & GB, B, 2212061	1-15
Y	JP, A, 60-228412 (Terumo Corp.), November 13, 1985 (13. 11. 85), Example, (Family: none)	1-12
Y	JP, A, 3-258717 (SS Pharmaceutical Co., Ltd.), November 19, 1991 (19. 11. 91), Examples 1, 2	1-12
Y	JP, A, 3-173816 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), July 29, 1991 (29. 07. 91), Claim, (Family: none)	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 12, 1994 (12. 08. 94)

Date of mailing of the international search report

August 30, 1994 (30. 08. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00863

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 2-83314 (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), March 23, 1990 (23. 03. 90), Claim, (Family: none)	1-5, 13, 14
Y	JP, A, 1-143831 (Nissan Chemical Co., Ltd.), June 6, 1989 (06. 06. 89), Claim, (Family: none)	1-5, 9-14
Y	JP, A, 63-22507 (Shiseido Co., Ltd.), January 30, 1988 (30. 01. 88), Line 6, lower right column, page 3 to line 14, upper left column, page 4, (Family: none)	1-5, 13-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A 61 K 31/40, 31/445, 31/55, 9/08,
47/14, 47/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A 61 K 31/40, 31/445, 31/55, 9/08,
47/14, 47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 61-148181 (藤沢薬品工業株式会社), 5. 7月. 1986 (05. 07. 86), クレーム & EP, A, 184162 & US, A, 4929611 & US, A, 4956352	1-15
Y	JP, A, 1-157913 (サンド・アクチエンゲゼルシャフト), 21. 6月. 1989 (21. 06. 89), クレーム & EP, A, 315973 & GB, B, 2212061	1-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 08. 94

国際調査報告の発送日

30.08.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐 伯 と も 子

電話番号 03-3581-1101

4 C

7 2 5 2

内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 60-228412 (テルモ株式会社), 13. 11月. 1985 (13. 11. 85), 実施例 (ファミリーなし)	1-12
Y	JP, A, 3-258717 (エスエス製薬株式会社), 19. 11月. 1991 (19. 11. 91), 実施例 1, 2	1-12
Y	JP, A, 3-173816 (山之内製薬株式会社), 29. 7月. 1991 (29. 07. 91), クレーム (ファミリーなし)	1-12
Y	JP, A, 2-83314 (セリア新薬工業株式会社), 23. 3月. 1990 (23. 03. 90), クレーム (ファミリーなし)	1-5, 13, 14
Y	JP, A, 1-143831 (日産化学工業株式会社), 6. 6月. 1989 (06. 06. 89), クレーム (ファミリーなし)	1-5, 9-14
Y	JP, A, 63-22507 (株式会社 養生堂), 30. 1月. 1988 (30. 01. 88), 第3頁右下欄第6行-第4頁左上欄第14行 (ファミリーなし)	1-5, 13-15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.